

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid in amitriptilinoksid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov o medsebojnem delovanju z duloksetinom, pediatrični intoksikaciji in sindromu Brugada, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med amitriptilinom, amitriptilinom/amitriptilinoksidom, amitriptilinoksidom ter temi tveganji vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je sklenil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid ali amitriptilinoksid.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid in amitriptilinoksid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid ali amitriptilinoksid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenje za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo amitriptilin, amitriptilin/amitriptilinoksid ali amitriptilinoksid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Medsebojno delovanje z duloksetinom

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.5

...

Zaviralci CYP2D6: Izoencim CYP2D6 lahko zavirajo številna zdravila, npr. nevroleptiki, zaviralci ponovnega privzema serotonina, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in antiaritmiki. Močni zaviralci CYP2D6 so na primer bupropion, fluoksetin, paroksetin in kinidin. Ta zdravila lahko pomembno zmanjšajo presnovo TCA in močno povečajo koncentracije v plazmi. Razmislite o spremljanju ravni TCA v plazmi, ko se TCA dajejo sočasno z drugim zdravilom, za katerega je znano, da **je močan zaviralec CYP2D6**. Morda bo treba prilagoditi odmerek amitriptilina (glejte poglavje 4.2). **Pri sočasnem zdravljenju z amitriptilinom in duloksetinom, ki je zmeren zaviralec CYP2D6, se priporoča previdnost.**

Navodilo za uporabo

- **Poglavje 2**

Druga zdravila in zdravilo amitriptilin

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil, kar lahko včasih povzroči resne neželene učinke. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, kot so:

- antidepresivi (npr. selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin), **duloksetin** in bupropion)

Pediatrska intoksikacija

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.9

Prevelik odmerek amitriptilina pri otrocih ima lahko resne posledice. Predvsem otroci so dovzetni za **komo**, kardiotoksičnost, **depresijo dihanja**, epileptične napade, hiponatriemijo, **letargijo, sinusno tahikardijo, dremavost, navzeo, bruhanje in hiperglikemijo.**

Navodilo za uporabo

Poglavje 3

Če ste vzeli večji odmerek zdravila X, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližji urgentni oddelek bolnišnice. To storite, tudi če nimate znakov nelagodja ali zastrupitve. K zdravniku ali v bolnišnico vzemite tudi škatlo tega zdravila.

Simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo:

- razširjene zenice
- hiter ali nepravilen utrip srca
- težave z uriniranjem
- suha usta in jezik
- zaporo črevesja
- krče
- zvišano telesno temperaturo
- vznemirjenost
- zmedenost
- halucinacije
- nenadzorovane gibe
- nizek krvni tlak, šibek utrip, bledico
- težave z dihanjem
- pomodrelost kože
- počasnejši srčni utrip
- omotico
- izgubo zavesti
- komo
- različne simptome bolezni srca, kot so srčni blok, srčno popuščanje, hipotenzija, kardiogeni šok, metabolna acidoza, hipokaliemija.

Prevelik odmerek amitriptilina pri otrocih ima lahko resne posledice. Predvsem otroci so dovzetni za komo, simptome bolezni srca, težave z dihanjem, epileptične napade, nizko raven natrija v krvi, utrujenost (letargijo), dremavost, občutek siljenja na bruhanje (navzeo), bruhanje in visoko raven sladkorja v krvi.

Sindrom Brugada

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.9

Simptomi

...

Srčni simptomi: aritmije (ventrikularne tahiaritmije, torsade de pointes, ventrikularna fibrilacija), na EKG se vidi značilno podaljšanje intervala PR, razširitev kompleksa QRS, podaljšanje intervala QT, izravnavo ali inverzijo vala T, depresijo segmenta ST in različne stopnje srčnega bloka, ki napredujejo do zastoja srca (razširitev kompleksa QRS je običajno povezano z resnostjo toksičnosti po akutnem prevelikem odmerjanju), srčno popuščanje, hipotenzija, kardiogeni šok, metabolna acidoza, hipokaliemija. **Pri nadzoru v obdobju trženja in v literaturi so pri prevelikem odmerku amitriptilina poročali o primerih razkritja sindroma Brugada in vzorcih EKG, značilnih za sindrom Brugada (BEP – Brugada ECG patterns).**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2021
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	05/11/2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	04/01/2022